

**This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representation of
The original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

⑨ 日本国特許庁 (JP)

⑩ 特許出願公開

⑪ 公開特許公報 (A)

昭55-162772

| | | | |
|-------------------------|------|-----------|------------------------|
| ⑨ Int. Cl. ³ | 識別記号 | 庁内整理番号 | ⑩ 公開 昭和55年(1980)12月18日 |
| C 07 D 213/64 | | 7138-4C | |
| 213/65 | | 7138-4C | 発明の数 1 |
| 213/68 | | 7138-4C | 審査請求 未請求 |
| 213/70 | | 7138-4C | |
| 213/82 | | 7138-4C | |
| 213/85 | | 7138-4C | |
| 215/22 | | 7306-4C | |
| 217/14 | | 7306-4C | |
| 217/24 | | 7306-4C | |
| 235/26 | | 7306-4C | |
| 239/32 | | 6670-4C ※ | (全 6 頁) |

⑪ 置換酢酸誘導体の製造法

尼崎市武庫豊町2の5の53の30

3

⑪ 特 願 昭55-69434

⑪ 出願人 塩野義製薬株式会社

⑪ 出 願 昭49(1974)5月22日

大阪市東区道修町3丁目12番地

⑪ 特 願 昭49-58244の分割

⑪ 代 理 人 弁理士 岩崎光隆

⑪ 発明者 浜田芳徳

最終頁に続く



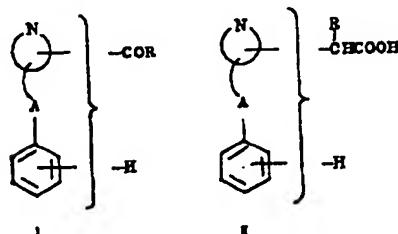
明 証 書

1 発明の名称

置換酢酸誘導体の製造法

2 特許請求の範囲

一般式Ⅰで表わされる化合物にアルコキシメチレン三溴化水素基置換フォスフォンを反応させて得られる化合物を加水分解しついで酸化して一般式Ⅱで表わされる化合物を得ることを特徴とする置換酢酸誘導体の製造法。



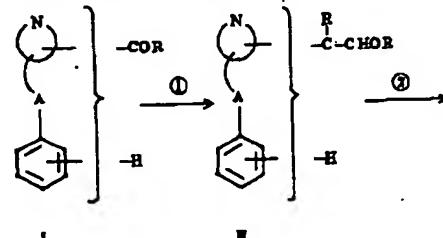
I

④ 3個の置換基を有していてもよくあるいは結合ペ
ンゼン環または結合脂環を有していてもよく-COB
基はこの結合ベンゼン環上にあってもよい。

3 発明の詳細な説明

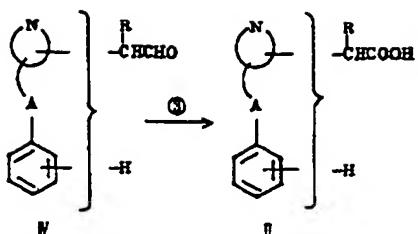
本発明は置換酢酸誘導体の製造法に関し、その目的は優れた抗炎症作用(抗リウマチ作用も含む)および鎮痛作用を示し医薬または動物薬として有用な置換酢酸誘導体を得る点にある。

本発明方法の要旨は次式によつて示される。



(式中、Nはピリロン、ピリミジン、イミダゾー
ルまたはトリアゾールを表わし、Rは炭化水素基
を表わし、Aは酸素または硫黄を表わし、Nおよ
び上記ベンゼン環上には反応に影響を及ぼさない

(以下余白)



(式中、Nはピリジン、ピリミジン、イミダゾールまたはテトラゾールを表わし、Rは炭化水素基を表わし、Aは酸素または硫黄を表わし、Nおよび上記ベンゼン環は反応に影響を及ぼさない／～3個の置換基を有していてもよくあるいは結合ベンゼン環または結合環を有していてもよい。
-COH基はこの結合ベンゼン環上にあってもよい。
Rはアルキル基を表わす。)

本発明方法は一般式Iで表わされる化合物をアルコキシメチレン三炭化水素置換フオスフォランと反応させるいわゆるウイティフヒ(Wittig)反応に付し(反応①)。得られる化合物IIを加水分解に付し化合物IIIとした(反応②)後酸化反応に

付して目的とする置換酢酸導体Iを得る(反応③)ものである。

次に本発明方法の実施について詳細に記する。反応①は通常のウイティフヒ反応に従つて行えばよく、種々のアルコキシメチレン三炭化水素置換フオスフォラン(例えば、メトキシメチレントリフェニルフオスフォラン、メトキシメチレントリ(メトキシメチル)フオスフォラン、エトキシメチレントリブチルフオスフォランなど)が原料化合物と反応条件に応じて適宜選択し使用される。例えば、上記フオスフォランにハロゲン化水素が付加したフオスフォニウム鹽を使用し、有機金属(例えば、フェニルリチウム、ブチルリチウムなど)を用いてエーテル類(例えば、エーテル、ジビニルエーテル、テトラヒドロフランなど)中で必要に応じて加温下で化合物Iと反応させるか、あるいはアルカリ金属アルコキサイド(例えば、ナトリウムメテラート、ナトリウムエチラートなど)を用いアルコキサイドと対応するアルコール中で反応させるのが通常実験的である。反応は選

- 3 -

- 4 -

常不活性気流中で行われる。得られる化合物IIはついで反応②すなわち加水分解反応に付し、アルコキシメチレン基をアルデヒド基にする。この加水分解は通常エノールエーテルを加水分解する際に用いられる手段を用いることができる。例えば、酸として塗酸、硫酸、硝酸またはこれらと有機酸(例えば、酢酸)などとの混合物を用いることができる。塩基として水酸化アルカリ、炭酸アルカリなどが用いられる水あるいは含水溶媒の存在下で加熱することにより実施される。生成する化合物IIは単離することなく次工程③に付すことができる。

反応③は化合物IIのアルデヒド基をカルボキシル基に変えるもので一般のアルデヒド基をカルボキシル基に変換する酸化反応に準じて行えばよい。例えば過マンガン酸カリウム、過酸化水素、酸化銀などにより水中または有機溶媒中で酸化してもよいし、硝酸、クロム酸、硫酸と過酸化鉄、または過酸化酢酸などにより酸化してもよい。なお上記反応①、②および③の工程において反応を受ける環上の置換基は各反応の前後に置換基を修飾

することにより、最終において目的化合物を得るようになることができる。

なお、原料化合物Iはハロゲンピリジン類にフェノール類またはテオフェノール類を必要に応じて塩基性物質の存在下に反応させることにより、製造される。

かくして得られた化合物IIはさらに分離、精製あるいは製剤化、その他の必要に応じて、適当なアルカリ金属塩(例えば、ナトリウム、カリウムなど)、アルカリ土類金属塩(例えば、カルシウム、マグネシウム、バリウムなど)、その他アルミニウム鹽などに常法に従つて変換することができる。

本発明方法の目的化合物である置換酢酸導体及びその製剤は優れた抗炎症作用(抗リウマチ作用も含む)または鎮痛作用を示し、医薬または動物薬として有用な化合物である。

以下実施例において本発明方法の実施部様を示す。

実施例1

粉末にしたメトキシメテレントリフュニルフォスマフオリクムクロライドユヌクダをエーテル240mlに溶解し、内温15~20°Cで1/13モルエニルリチウムエーテル溶液60mlを滴下後15°Cで15分間かきませる。2-フェノキシ-3-アセチルビリジン2/6gのエーテル溶液140mlを30分で滴下後室温で10分間かきませる。不溶物を浮去し沪液に冰水を注ぎエーテルで抽出する。抽出液を水洗、乾燥後溶液を留去し残渣2.62gをシリカゲルカラムクロマトに付す。ベンゼン/酢酸エチル(50:1)抽出部を減圧蒸留すると bp_{40mmHg} 47~147°Cの2-フェノキシ-3-(1-メチル-2-メトキシビニル)ビリジン2.42gを得る。

元素分析 C₁₅H₁₃O₂N として

計算値: C, 74.66; H, 6.27; N, 5.79

実験値: C, 74.94; H, 6.37; N, 5.79

IR ν ^{CHCl₃} cm⁻¹ 1658, 1590

NMR δ (CDCl₃) 1.88, 1.95 (3H, d), 1.367, 3.70 (3H, s), 6.12, 6.33 (3H, q)

本品2.42gを2N塩酸50mlに加え、窒素気流中一夜かきませた後反応液にベンゼン10mlを入れ窒素気流中過マンガン酸カリウム13gの水溶液30mlを20分で滴下さらに室温で10分間かきませた後不溶物を浮去し沪液を炭酸水素ナトリウムでpH3~4としてエーテルで抽出する。抽出液を5%炭酸水素ナトリウム水溶液で抽出し、10%塩酸でpHとした後エーテルで再び抽出する。抽出液を水洗、乾燥し溶液を留去する。残渣61.0gをベンゼン/石油エーテルで再結晶すると mp 87~90°Cの2-(2-フェノキシ-3-(1-メチル-2-メトキシビニル)ビリジンを得る。本品は他の方法により調製された標品と同定された。

実施例3-103

以下実施例1と同様にして下記の化合物を得る。なお、下記表中で用いられる略号は下記の意味を表わし、A欄において例えばユ-0はビリジン環の2位がエーテル結合していることを表わし、X₁、X₂、Y₁、Y₂およびY₃欄において例えば4-C₁はクロルが母核の4位を置換していることを表わす。

- 7 -

- 8 -

Me = メチル基、Me₂ = メトキシ基、Et = エチル基、

Pr = プロピル基、i-Pr = イソプロピル基、

Bu = プチル基、t-Bu = イソブチル基、

s-Bu = s-ブチル基、i-Bu = i-ブチル基、

Ac = アセチル基、An = アニリノ基、

Ca(sH₂O) = カルシウム塩(s水和物)、

Al = アルミニウム塩、d = 分解点。

(以下余白)



| 実験 番号 A | 実験 番号 B | | | | | | | 実験 番号 C |
|---------------|---------------|---------------------------|---------------------------|---------------------|-----------------|---|-----------------|---------------|
| | R -CH(OH)R | R -CH(R)X ₁ | R -CH(R)X ₂ | R -CH(R)COOH | R -CH(R)COOH | R -CH(R)COOH | R -CH(R)COOH | |
| 3/ | 4 | M ₁ 2-0 | H H 4-NO ₂ | H | H | 1/5~1/64 | | |
| 3/2 | 4 | M ₁ 2-0 | H H 4-NH ₂ | H | H | 1/32~1/34 | | |
| 3/3 | 4 | M ₁ 2-0 | H H 4-NHO ₂ | H | H | 1/42~1/434 | | |
| 3/4 | 4 | M ₁ 2-0 | H H 4-NHOOC ₂ | H | H | 1/36~1/374 | | |
| 3/5 | 4 | M ₁ 2-0 | H H 4-NHOOC ₃ | H | H | 2/6~2/84 | | |
| 3/6 | 3 | M ₁ 6-0 | R H 4-Br | H | H | 1/9~1/10 | | |
| 3/7 | 4 | M ₁ 2-0 | H H 3,4-Cl ₂ | H | H | 1/38~1/394 | | |
| 3/8 | 3 | M ₁ 4-0 | H H 4-CN | H | H | 1/20~1/21 | | |
| 3/9 | 3 | M ₁ 6-0 | 4-Me R H | H | H | 1/33~1/36 | | |
| 4/0 | 3 | M ₁ 4-0 | 2-Me R H | H | H | 9/2~9/3 | | |
| 4/1 | 3 | M ₁ 6-0 | H 2-Me | J-Me | H | 1/5~1/6 | | |
| 4/2 | 3 | M ₁ 4-0 | H H 2-C ₆ | H | H | 9/6~9/7 | | |
| 4/3 | 3 | M ₁ 6-0 | H H 2-Me | H | H | 6,5~6,7 | | |
| 4/4 | 3 | M ₁ 4-0 | H H 3-Me | B | H | 8/1~8/2 | | |
| 4/5 | 3 | M ₁ 4-0 | H H 3-Me | S-Me | H | 1/20~1/21 | | |
| 4/6 | 3 | M ₁ 6-0 | H H 3-Me | 4-Me | H | 9/0~9/1 | | |
| 4/7 | 3 | M ₁ 4-0 | H H 4-Me | H | H | 1/45~1/46 | | |
| 4/8 | 3 | M ₁ 6-0 | H H 4-Br | H | H | 77~78 | | |
| 4/9 | 4 | M ₁ 2-0 | H H 2-Me | J-Me | H | 8/6~8/7 | | |
| 5/0 | 3 | M ₁ 4-0 | J-Me | H | H | 1/07~1/08 | | |
| 5/1 | 3 | M ₁ 6-0 | H H 2-Me | J-Me | H | C ₁ (CH ₃ O)/954 | | |
| 5/2 | 3 | M ₁ 4-0 | H H 2-Me | 4-Me | H | C ₁ (CH ₃ O)/2024 | | |
| 5/3 | 3 | M ₁ 6-0 | H H 2-Me | 4-Me | H | 1/2,3~1/4,4 | | |
| 5/4 | 4 | M ₁ 2-0 | H H 3-Me | 4-Me | H | 1/0,3~1/0,4 | | |
| 5/5 | 4 | M ₁ 4-0 | H H 3-Me | 5-Me | H | 1/9 | | |
| 5/6 | 3 | M ₁ 6-0 | H H 2-Me | 3-Me | H | C ₁ (CH ₃ O)/494 | | |
| 5/7 | 3 | M ₁ 4-0 | H H 2-Me | 4-Me | H | C ₁ (CH ₃ O)/2024 | | |
| 5/8 | 3 | M ₁ 6-0 | H H 3-Me | 4-Me | H | 1/3,5~1/5,6 | | |
| 5/9 | 3 | M ₁ 6-0 | H H 2-Me | 5-Me | H | 1/2,8~1/2,9 | | |
| 6/0 | 3 | M ₁ 6-0 | H H 3-Me | 4-Me | H | 1/3~1/4 | | |
| 6/1 | 4 | M ₁ 2-0 | H H 2-Me | 3-Me | H | 1/2,5~1/2,6 | | |
| 6/2 | 4 | M ₁ 2-0 | H H 3-Me | 4-Me | H | 1/2,6~1/2,7 | | |
| 6/3 | 3 | M ₁ 6-0 | H H 2,3 | 2,3 | H | C ₁ (CH ₃ O)/664 | | |
| 6/4 | 3 | M ₁ 6-0 | H H 3,4-Cl ₂ | 3,4-Cl ₂ | H | 1/20,5~1/21,5 | | |

実験番号 55-162772(4)



| 実験 番 | X ₁ | X ₂ | フェノキシ基 の位置 | Y ₁ | Y ₂ | ビリル の位置 | ア(℃) |
|---------|----------------|---------------------------------------|---------------|--------------------------------------|-----------------|--|---|
| 61 | H | H | 2 | H | H | 3 | 76~77 |
| 62 | H | H | 2 | H | H | 4 | 129~130 |
| 63 | S-CN | H | 2 | H | H | 4 | 198~200 |
| 64 | S-COOH | H | 2 | H | H | 4 | 211~212 |
| 65 | H | H | 3 | H | H | 4 | 130~131 |
| 66 | H | H | 4 | H | H | 4 | 150~151 |
| 67 | 2-Me | 5,6-ベンジ | | H | H | C ₆ (H ₅ O)216~217 | |
| 68 | 4-Me | 4,5-ベンジ | | H | H | H | 122~123 |
| 69 | 4-Me | 4,5-(CH ₂) ₄ - | | H | H | H | 151~152 |
| 70 | 4-Me | H | H | 34-(CH ₂) ₅ - | H | H | 122.5~123.5 |
| 71 | Me, 6-Me | H | H | 3-Me | H | H | 69.5~70.5 |
| 72 | Me | 6-Me | 2-Me | 4-Me | H | H | C ₆ (H ₅ O)218.5 |
| 73 | Me | 6-Me | H | H | 4-OH | H | 167~169 |
| 74 | Me | 6-Me | H | H | 4-AcO | H | 161~162 |
| 75 | Me | 6-Me | H | H | 4-i-Pr | H | 89~91 |
| 76 | Me | 6-Me | H | H | 4-Pr | H | 81.5~82.5 |
| 77 | Me | 6-Me | H | H | 4-t-Bu | H | 112~113 |
| 78 | Me | 6-Me | H | H | 4- <i>n</i> -Bu | H | 67~71 |
| 79 | Me | 6-Me | H | H | 4-Bu | H | C ₆ (H ₅ O)140~142 |
| 80 | Me | 6-Me | H | H | 4-i-Bu | H | C ₆ (H ₅ O)114~119(d) |

| 実験 番 | R-C(=O)CH ₂ R -A- X ₁ X ₂ Y ₁ Y ₂ Y ₃ Y ₄ θ(℃) | | | | | | | |
|---------|---|----------|-----|---------------------------------------|------|--------------------------------------|---|---|
| 65 | 3 | Me | 6-O | H | H | 2,3-ベンジ | H | 131~132 |
| 66 | 3 | Me | 6-O | 4-Me | 5-Me | H | H | 144~145 |
| 67 | 4 | Me | 2-O | 5,6-ベンジ | | H | H | C ₆ (1,5H ₂ O)216~217 |
| 68 | 3 | Me | 6-O | 4,5-ベンジ | | H | H | 122~123 |
| 69 | 3 | Me | 6-O | 4,5-(CH ₂) ₄ - | | H | H | 151~152 |
| 70 | 3 | Me | 6-O | H | H | 34-(CH ₂) ₅ - | H | 122.5~123.5 |
| 71 | 3 | Me, 6-Me | H | H | 3-Me | H | H | 69.5~70.5 |
| 72 | 3 | Me | 6-O | 2-Me | 4-Me | H | H | C ₆ (1,5H ₂ O)218.5 |
| 73 | 3 | Me | 6-O | H | H | 4-OH | H | 167~169 |
| 74 | 3 | Me | 6-O | H | H | 4-AcO | H | 161~162 |
| 75 | 3 | Me | 6-O | H | H | 4-i-Pr | H | 89~91 |
| 76 | 3 | Me | 6-O | H | H | 4-Pr | H | 81.5~82.5 |
| 77 | 3 | Me | 6-O | H | H | 4-t-Bu | H | 112~113 |
| 78 | 3 | Me | 6-O | H | H | 4- <i>n</i> -Bu | H | 67~71 |
| 79 | 3 | Me | 6-O | H | H | 4-Bu | H | C ₆ (H ₅ O)140~142 |
| 80 | 3 | Me | 6-O | H | H | 4-i-Bu | H | C ₆ (H ₅ O)114~119(d) |

実施例104-107

実施例1と同様にして下記の化合物を得る。

2-[6-(ユーピリジルオキシ)-2-ナフタル]プロピオン酸、mp/92~198°C。
 2-[4-(1-フェニル-1,2-エーテルオキシ)フェニル]プロピオン酸、mp/65~166°C。

2-[4-(2-ピリミジルオキシ)フェニル]プロピオン酸、mp/74~125°C。
 2-[4-(1-メチル-2-ベンズイミダゾリルオキシ)フェニル]プロピオン酸、mp/84~185°C。

特許出願人 塩野義製薬株式会社
 代理人 弁理士 岩崎 光

第1頁の続き

| ⑤Int. Cl. ³ | 識別記号 | 府内整理番号 |
|------------------------|------|--------|
| II A 61 K 31/415 | ABG | |
| 31/44 | ABE | |
| 31/455 | AAH | |
| 31/47 | ABG | |

⑦発明者 岡田哲夫

堺市三条通2の5